

Aus: Der III. Medizinischen Klinik des Städtischen
Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Chefarzt: Professor Dr. med. H. Hochrein

Klinische Untersuchungen über die perorale und parenterale Wirksamkeit von K-Strophanthin- α und die Möglichkeit ihrer Beeinflussung durch Dl- α -Tocopherolacetat

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Parwis Ghabussi

aus Khoj / Iran

1972

Aus: Der III. Medizinischen Klinik des Städtischen
Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin

Chefarzt: Professor Dr. med. H. Hochrein

Klinische Untersuchungen über die perorale und parenterale Wirksamkeit von K-Strophanthin- α und die Möglichkeit ihrer Beeinflussung durch Dl- α -Tocopherolacetat

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Parwis Ghabussi

aus Khoj / Iran



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS :

- I. Einleitung
- II. Methodik
Untersuchungstechnik und statistische Auswertung
- III. Befunde
- IV. Diskussion
- V. Zusammenfassung
- VI. Tabellen
- VII. Abbildungen
- VIII. Literaturverzeichnis
- IX. Lebenslauf

I. EINLEITUNG

Die Fragwürdigkeit der peroralen Strophanthintherapie beruht auf einer unzureichenden und inkonstanten enteralen Resorption. GREEFF(1958) und ENGLER, HOLTZ und RAUDONAT (1958) fanden aber in pharmakologischen Untersuchungen, daß K-Strophanthin- α aufgrund einer direkten Resorption ohne wesentliche chemische Strukturumwandlung eine wesentlich höhere und konstantere perorale Wirksamkeit als alle anderen Strophanthinkörper besitzt. Diese Untersuchungen rechtfertigen auch die klinische Testung und Prüfung der peroralen Wirksamkeit des K-Strophanthin- α am Menschen (GEISSBERGER, 1961; NUSSE und EBERL, 1964; HANDRICK, 1966; GLAESER, 1966; GROBEL und MOTTAHEDIN, 1966; KLOTH und DEMERS, 1967; MATTHEY, 1967; SCHWARZBACH und HERMSTEIN, 1967; LAMPE, 1968; OHLENSCHLÄGER, 1968, BELZ, 1969 und STORZ, 1969)

Bei differierenden Dosisvorstellungen schien eine Prüfung mit Hilfe der Methodik der Bestimmung der subtoxischen Vollwirkdosis und Erhaltungsdosis (HELWING, HOCHREIN und KÜHN, 1970 und KRÄMER und HOCHREIN, 1971) gerechtfertigt. Denn ebenso wie im pharmakologischen Tierexperiment kann bei klinischer Testung davon ausgegangen werden, daß jedes Glykosid, wenn es einen therapeutischen Effekt haben soll, auch zu den typischen toxischen Erscheinungen führen muß. Während die Feststellung einer Digitalisdosierung allein nach therapeutischen Gesichtspunkten starken Schwankungen unterworfen sein kann (BELZ, 1969), erlaubt die Bestimmung der subtoxischen Dosierung eine exakte und statistisch auswertbare Analyse, wie vorausgegangene Untersuchungen mit anderen herzwirksamen Glykosiden gezeigt haben (HELWING, HOCHREIN und KÜHN, 1970 und KRÄMER und HOCHREIN, 1971).

Die klinische Erfahrungstatsache, daß bei mittlerer Digitalisdosierung bei 10 % der Patienten bereits toxische Symptome auftreten, dagegen nur in 50 % eine kardiovaskuläre Rekompensation zu beobachten ist (AUGSBERGER, 1951), gab Überlegungen Platz

durch eine Kombinationstherapie die Glykosidtoleranz zu verbessern. Nachdem bereits im pharmakologischen Tierexperiment (HOCHREIN und ZAQQA, 1965) als auch in klinischen Untersuchungen (HOCHREIN und HELWING, 1969; HELWING, HOCHREIN, HENNERSDORF, 1969; HELWING und HOCHREIN, 1970, 1971) gezeigt werden konnte, daß mit Hilfe des D1- α -Tocopherolacetats (Vitamin E) eine wesentliche Toleranzsteigerung herzwirksamer Glykoside erzielt werden kann, wurde auch in Verbindung mit K-Strophanthin- α^+) der Versuch unternommen, durch Kombination mit D1- α -Tocopherolacetat (Vitamin E) nicht nur eine Toleranzsteigerung sondern auch eine Verbesserung der therapeutischen Breite zu erzielen.

+) Technisch verbesserte, hochgereinigte Zubereitung des Alvonol-MR mit einem hohen Anteil von K-Strophanthin- α . Die Substanz wurde uns freundlicherweise von der Fa. Gödecke, Freiburg, zur Verfügung gestellt.

II. METHODIK

Unter dauernder klinischer Beobachtung und ständiger elektrokardiographischer Überwachung erfolgte eine mittelschnelle Vollsättigung mit K-Strophanthin- α allein an Patienten mit kardiovaskulärer Dekompensation (Links- wie Rechtsherzdekompensation) ohne Einschränkung der Nierenfunktionen, beurteilt anhand von Harnstoff-N, Kreatinin im Serum sowie Konzentrationsversuch (alle Parameter lagen im Normbereich). Um den Unsicherheitsfaktor einer fraglichen Restwirkung einer vorausgegangenen Therapie mit herzwirksamen Glykosiden auszuschalten, wurden nur diejenigen herzinsuffizienten Patienten in die Untersuchung einbezogen, die keinerlei Vorbehandlung dieser Art aufwiesen. Neben dem Rückschluß auf die kardiale Wirksamkeit diente das Auftreten einer Digitalisintoxikation unter K-Strophanthin- α zur Ermittlung von Dosisvorstellungen über dieses Präparat. Es wurde deshalb scharf auf Zeichen einer beginnenden Digitalisintoxikation subjektiver Art (Übelkeit, Brechreiz, Flimmern vor den Augen, Farbensehen) sowie objektiver Art (Erbrechen, Durchfälle, Auftreten einer Bradykardie, Extrasystolie, bzw. atrioventrikulärer Überleitungsverzögerung sowie anderer Rhythmusstörungen) geachtet. Unter ständiger Serumelektrolyt- und Gesamteiweißkontrolle sowie Nierenfunktionsanalysen wurde gleichzeitig auf das Eintreten einer klinisch faßbaren kardialen Rekompensation geachtet. Während der Behandlung mit K-Strophanthin- α wurden weder Diuretika noch Antiarrhythmica verabfolgt.

An zwei verschiedenen Patientengruppen wurde bei mittelschneller Vollsättigungsgeschwindigkeit eine intravenöse wie perorale Vollsättigung mit K-Strophanthin- α durchgeführt. Nach dem Eintritt der ersten toxischen Symptome blieben wir mit der Vollwirkdosis in dem subtoxischen Grenzbereich und ermittelten die subtoxische Erhaltungsdosis. Unter der Vollwirkdosis wird die Gesamtmenge des verabreichten Glykosids abzüglich der täglichen Abklingquote ohne Berücksichtigung des Resorptionsverlustes verstanden.

Die Berechnung der Persistenzquote erfolgte nach der Formel von NIEDERHOFF (1965):

$$p = \sqrt[t]{\frac{D - E}{D}}$$

wobei

p = Persistenzquote

D = Dosis/die (mg)

E = Erhaltungsdosis/die (mg)

t = Tage bis zum Vollsättigungseintritt

(hier = Intoxikationsbeginn)

darstellt. Die von NIEDERHOFF (1965) geforderte Prämisse einer gleich hohen täglichen Dosis bis zum Vollsättigungseintritt wurde erfüllt.

Da die nach Bestimmung der Vollwirkdosis und Erhaltungsdosis aus dem Quotienten Erhaltungsdosis zu Vollwirkdosis (AUGSBERGER, 1954) berechnete reelle Abklingquote mit nach o.g. Schema ermittelten Ergebnis differierte, wurde anschließend die Vollwirkdosis und Erhaltungsdosis mit der reellen Abklingquote neu festgelegt und nur diese Abklingquote tabellarisch angegeben.

Nach BLUMBERGER (1965) und STORZ (1968) konnte dann aus der Relation von intravenöser zu peroraler Vollwirkdosis die Resorptionsquote für die perorale Verabreichungsform ermittelt werden:

$$\text{Resorptionsquote} = \frac{\text{intravenöse Vollwirkdosis (mg)}}{\text{orale Vollwirkdosis (mg)}}$$

Die bei peroraler Verabreichung resorbierte Glykosidmenge konnte dann mit Hilfe der Resorptionsquote gefunden werden.

Als weiterer Punkt interessierte, inwieweit eine Steigerung der Glykosidtoleranz mit Dl- α -Tocopherolacetat möglich sei. Nach peroraler subtoxischer Vollsättigung mit K-Strophanthin- α und Ermittlung der täglichen subtoxischen Erhaltungsdosis wurde unter täglicher Gabe von 300 mg Dl- α -Tocopherolacetat (Vitamin E) eine stufenweise Erhöhung der Erhaltungsdosis um 0,5 mg K-Strophanthin- α /die und daraus resultierend ein Anstieg der Vollwirkdosis bis zum Auftreten erneuter Digitalisintoxikationszeichen versucht. Zur Erfassung der Digitalisintoxikation wurden die Patienten wie in der vorausgegangenen Untersuchung ständig klinisch und elektrokardiographisch überwacht.

Statistische Auswertung

Den wahren Wert einer beobachteten Größe kann man praktisch nie erfahren. Als Annäherungswert gilt der Mittelwert der beobachteten Werte:

$$\bar{x} = \frac{S(x)}{n}$$

$\bar{x}$	= Mittelwert
x_1, x_2, x_n	= Einzelergebnisse
S	= Summe der Einzelergebnisse
n	= Anzahl der Messungen

Für den mittleren Fehler der Meßreihe (mittlere quadratische Abweichung) gilt:

$$s = \sqrt{\frac{S(x)^2 - \frac{[S(x)]^2}{n}}{n - 1}}$$

Daraus ergibt sich der mittlere Fehler des Mittelwertes (Standardabweichung des Mittelwertes):

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Die Bestimmung, ob ein signifikanter Unterschied zwischen zwei voneinander unabhängigen Meßreihen vorlag, wurde mit Hilfe des Student-Test vorgenommen:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{S_1 + S_2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}}}$$

wobei S_1 (bzw. S_2) = $S (x - \bar{x})^2$ ist.

Mit Hilfe von t und der Zahl der Freiheitsgrade ($v = n_1 + n_2 - 2$) konnte der Faktor der Signifikanz p aus den Geigy-Tabellen entnommen werden. Wir betrachteten einen Unterschied dann als signifikant, wenn die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit ($2p$) kleiner als 5 % war. Für den Vergleich von Mittelwerten bei paarweiser Zuordnung der Einzelwerte galt Folgendes:

$$t = \frac{\bar{d}}{s} \sqrt{n}$$

wobei

$\bar{d}$ = Differenz der Mittelwerte bei paarweise zugeordneten Einzelwerten

s = Standardabweichung der Differenz der paarweise zugeordneten Einzelwerte ist.

III. BEFUNDE

1. Intravenöse Vollsättigung mit K-Strophanthin- α (Tabelle I und II)

Bei 6 Patienten mit kardiovaskulärer Dekompensation wurde eine mittelschnelle subtoxische Vollsättigung (3.50 ± 0.43 Tage) mit K-Strophanthin- α vorgenommen. Bis zum Eintritt der Vollsättigung - gemessen an den ersten Zeichen einer auftretenden Digitalisintoxikation - wurden bei einer durchschnittlichen täglichen Dosis von 1.20 ± 0.0 mg insgesamt 4.20 ± 0.51 mg K-Strophanthin- α verabreicht.

Die subtoxische Vollwirkdosis betrug 2.77 ± 0.13 mg bei einem 2s-Bereich zwischen 2.15 und 3.39 mg für K-Strophanthin- α . Daraus ließ sich bei einer täglichen Erhaltungsdosis von 0.93 ± 0.03 mg bei einem 2s-Bereich zwischen 0.77 und 1.10 mg eine Abklingquote von 34.85 ± 3.16 % ermitteln.

Unter Vollsättigung sank die zentrale Herzfrequenz in 5 von 6 Fällen ab; der Frequenzabfall von 75.67 ± 6.34 auf 69.33 ± 7.12 Schläge/min wies keine Signifikanz auf. Der Anstieg der atrioventrikulären Überleitungszeit von 0.16 ± 0.01 auf 0.20 ± 0.01 sec war ebenfalls nicht signifikant. Ektope Erregungsbildungsstörungen - überwiegend in Form ventrikulärer Extrasystolen - wurden bei 33,3 % der Patienten (95 % - Vertrauensgrenzen: 4,3 % - 77,7 %) beobachtet.

Von den gastrointestinalen Symptomen einer frühtoxischen Digitaliswirkung traten bei 50,0 % der Patienten Übelkeit (95 % - Vertrauensgrenzen: 11,8 % - 88,2 %), bei 66,6 % Erbrechen (95 % - Vertrauensgrenzen: 22,3 % - 95,7 %) auf. Das Auftreten von Durchfällen wurde bei intravenöser Applikation nicht beobachtet.

2. Perorale Vollsättigung mit K-Strophanthin- α (Tabelle III - V und Abb. I - III)

Die Prüfung der peroralen Wirksamkeit und Dosisermittlung erfolgte an 12 Patienten mit kardiovaskulärer Dekompensation. Die perorale Wirksamkeit des K-Strophanthin- α soll zunächst anhand zweier Krankheitsverläufe demonstriert werden.

Fall 1, Abb. 1: 60jähriger Patient (♂) mit dekompensierter Mitralinsuffizienz (Krbt.Nr. 16070/70).

Neben den Zeichen einer schweren kardiovaskulären Dekompensation mit Stauung im großen und kleinen Kreislauf besaß der Patient ein perkutorisch wie röntgenologisch beidseits - besonders aber linksverbreitertes Herz. Unter subtoxischer Vollsättigung mit K-Strophanthin- α ohne zusätzliche diuretische bzw. diätetische Therapie wurde eine Ödemausschwemmung und Gewichtsreduzierung von 70 auf 63 kg beobachtet. Bei deutlicher Verkleinerung des Herzens im Röntgenbild waren die initial vorhandenen klinisch faßbaren Zeichen der kardiovaskulären Dekompensation nicht mehr nachweisbar.

Fall 2: 55 jähriger Patient (♂) mit Stenokardien bei dekompensiertem Cor arterioscleroticum (Krbt. Nr. 12473/70).

Die initial und nach Vollsättigung mit K-Strophanthin- α durchgeführte Herzmikrokatheteruntersuchung nach Grandjean zeigte mit einem Abfall des enddiastolischen Drucks im rechten Ventrikel von 5.0 auf 0.0 mmHg entsprechend dem klinischen Befund die kardiovaskuläre Rekompensation an.

Zur Dosisermittlung bei peroraler Applikation wurde wie bei der intravenösen Verabreichung die mittelschnelle Vollsättigungsgeschwindigkeit (3.33 ± 0.31 Tage) gewählt. Bei einer täglichen Gabe von 4.08 ± 0.08 mg wurden bis zum Vollsättigungseintritt 13.67 ± 1.34 mg K-Strophanthin- α verabreicht. Bei einer Abklingquote von 28.03 ± 1.32 % - 2s-Bereich zwischen 18.88 und 37.18 % -

beträgt die subtoxische Vollwirkdosis 9.54 ± 0.57 mg bei einem 2s-Bereich zwischen 5.59 und 13.50 mg für K-Strophanthin- α . Als tägliche subtoxische Erhaltungsdosis wurde 2.67 ± 0.19 mg bei einem 2s-Bereich zwischen 1.36 und 3.97 mg gefunden.

Bei gleicher Vollsättigungsgeschwindigkeit, nicht signifikant differierenden Abklingquoten läßt sich aus der Relation von intravenöser zu peroraler Vollwirkdosis eine Resorptionsquote von 29.12 % berechnen. Die resorbierte Glykosidmenge beträgt bei peroraler Verabreichung zum Zeitpunkt der subtoxischen Vollsättigung dann 2.77 ± 0.15 mg, die der täglichen Erhaltungsdosis 0.77 ± 0.08 mg für K-Strophanthin- α .

Unter peroraler Vollsättigung sank die zentrale Herzfrequenz in 8 von 12 Fällen ab, der mittlere Frequenzabfall von 80.75 ± 6.00 auf 70.08 ± 3.54 Schläge/min. war nicht signifikant. Dagegen stieg die PQ-Zeit signifikant ($2p < 0.05$) von 0.18 ± 0.02 auf 0.24 ± 0.02 sec an. Ektope Erregungsbildungsstörungen traten in 33 % auf.

An gastrointestinalen Symptomen bei subtoxischer peroraler Vollsättigung wurden Übelkeit bei 16.7 % (95 % - Vertrauensbereich: 2.1 % - 48.4 %), Erbrechen bei 25.0 % (5.5 % - 57.2 %) und Durchfälle bei 25.0 % (5.5. - 57.2 %) der Patienten beobachtet.

3. Untersuchung der Glykosidtoleranz von K-Strophanthin- α
bei gleichzeitiger Applikation von D1- α -Tocopherolacetat
(Vitamin E)

(Tabelle VI, Abb. IV und V)

Nach Ermittlung der täglichen subtoxischen Erhaltungsdosis (2.63 ± 0.18 mg) bei peroraler Applikation von K-Strophanthin- α konnte bei 8 Patienten durch tägliche perorale Verabreichung von 300 mg D1- α -Tocopherolacetat (Vitamin E) die subtoxische Erhaltungsdosis schrittweise erhöht werden. Die tägliche subtoxische Erhaltungsdosis ließ sich signifikant ($2p < 0,05$) auf 3.93 ± 0.28 mg, die subtoxische Vollwirkdosis ebenfalls signifikant ($2p < 0.05$) von 9.57 ± 0.44 auf 13.30 ± 0.96 mg für K-Strophanthin- α steigern.

IV. DISKUSSION

Das reproduzierbare Auftreten typischer digitalisbedingter Intoxikationssymptome bei peroraler Verabreichung von K-Strophanthin- α läßt an einer relativ konstanten peroralen Resorption und Wirksamkeit keinen Zweifel. Bei einer nicht signifikanten Herzfrequenzabnahme von 80.75 ± 6.00 auf 70.08 ± 3.54 Schläge/min. kam es zu einer signifikanten Verzögerung ($2p < 0.05$) der atrioventrikulären Erregungsüberleitung unter peroraler subtoxischer Vollsättigung. Neben dem Auftreten ektooper Erregungsbildungen (33 %) wurden bei 50 % der Patienten gastrointestinale Symptome in Form von Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen beobachtet. Dieses steht im Einklang mit Untersuchungen von BLUMBERGER, 1960. Über das Auftreten von Durchfällen unter Vollsättigung mit K-Strophanthin- α berichten auch GLAESER (1966), KLOTH und DEMERS (1967), MATTHEY (1967), SCHWARZBACH und HERMSTEIN (1967), LAMPE (1968) sowie OHLENSCHLÄGER (1968). Nach tierexperimentellen Untersuchungen von GRAEBNER und CREDNER (1967) können die Durchfälle auf eine durch K-Strophanthin- α stimulierte Tonussteigerung der Darmmuskulatur zurückgeführt werden. Die hier beobachteten subjektiven und objektiven Symptome der beginnenden Digitalisintoxikation bedurften keiner spezifischen Therapie. Nach Dosisreduzierung waren die Symptome der beginnenden Überdosierung rückläufig.

Literaturhinweise über die Resorptionsquote von K-Strophanthin- α schwanken zwischen 15- 25 % (GEISSBERGER, 1961; SCHWARZBACH und HERMSTEIN, 1967 und BELZ, 1969); 27 % (LINGNER, IRMSCHER, KÜSSNER, HOTOVY und GILLISSEN, 1963); 33 % (GREEFF, 1958) und 33.5 % (STORZ, 1969). Aus dem Quotienten von intravenöser zu peroraler Vollwirkdosis ließ sich aus den hier vorliegenden Untersuchungsreihen eine Resorptionsquote von 29.12 % berechnen.

In Übereinstimmung mit STORZ (1969) ließ sich bei mittelschneller (3.33 ± 0.31 Tage) peroraler Vollsättigung mit K-Strophanthin- α eine subtoxische Vollwirkdosis von 9.54 ± 0.57 mg feststellen. Literaturangaben über die tägliche Erhaltungsdosis bewegen sich zwischen 1.0 - 2.0 mg (GLAESER, 1966; BELZ, 1969; KRÜGER, 1969; MATTHEY, 1967; OHLENSCHLÄGER, 1968), 2.0 - 2,5 mg (LAMPE, 1968) 2.0 - 3.4 mg (KLOTH und DEMERS, 1967) 3.0 mg (GEISSBERGER 1961 und NUSSER und EBERL, 1964) sowie 3.41 mg (STORZ, 1969). Wir ermittelten als tägliche subtoxische Erhaltungsdosis 2.67 ± 0.19 mg. Gegenüber Voruntersuchern stand uns aber eine technisch verbesserte, hochgereinigte Zubereitung mit einem hohen Anteil von K-Strophanthin- α zur Verfügung. Die aus dem Quotienten von peroraler Erhaltungsdosis zu peroraler Vollwirkdosis ermittelte Abklingquote von 28.03 ± 1.32 % steht in Einklang mit Befunden von BELZ (1969), liegt aber niedriger als die von STORZ (1969) ermittelte Abklingquote (39 %).

Die bei mittelschneller (3.50 ± 0.43 Tage) intravenöser Vollsättigung mit K-Strophanthin- α ermittelte subtoxische Vollwirkdosis liegt mit 2.77 ± 0.13 mg bei einer täglichen Erhaltungsdosis von 0.93 ± 0.03 mg geringfügig unter den von STORZ (1969) erhobenen Befunden.

Unter gleichzeitiger peroraler Gabe von 300 mg D1- α -Tocopherolacetat (Vitamin E) konnte die mittlere subtoxische Vollwirkdosis von K-Strophanthin- α von 9.57 ± 0.44 mg bis auf 13.30 ± 0.96 mg und die tägliche Erhaltungsdosis von 2.63 ± 0.18 mg bis auf 3.93 ± 0.28 mg signifikant gesteigert und damit die Glykosidtoleranz deutlich verbessert werden. Die Zunahme der Glykosidtoleranz steht in Einklang mit tierexperimentell-pharmakologischen Untersuchungen (HOCHREIN und ZAQQA, 1965) und erklärt die günstige Beeinflussung der Digitalisintoxikation durch D1- α -Tocopherolacetat (Vitamin E) (HOCHREIN

und HELWING, 1969; HELWING, HOCHREIN, HENNERSDORF, 1969;
HELWING und HOCHREIN, 1970, 1971).

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die perorale und intravenöse Wirksamkeit von K-Strophanthin- α bei nicht vorbehandelten kardiovaskulär dekompensierten Patienten untersucht und Dosisvorstellungen mittels subtoxischer Digitalisierung festgelegt.

Für K-Strophanthin- α ließ sich bei mittelschneller Vollsättigungsgeschwindigkeit (3.50 ± 0.43 Tage) und intravenöser Applikation eine subtoxische Vollwirkdosis von 2.77 ± 0.13 mg bei einer täglichen Erhaltungsdosis von 0.93 ± 0.03 mg bestimmen. Bei mittelschneller peroraler Vollsättigung (3.33 ± 0.31 Tage) betrug die subtoxische Vollwirkdosis 9.54 ± 0.57 mg, die tägliche Erhaltungsdosis 2.67 ± 0.19 mg; daraus resultiert eine Abklingquote von 28.03 ± 1.32 %. Die Resorptionsquote bei peroraler Applikation betrug 29.12 %.

Unter täglicher Gabe von 300 mg D1- α -Tocopherolacetat (Vitamin E) per os ließ sich die Glykosidtoleranz signifikant erhöhen. Die subtoxische Vollwirkdosis stieg von 9.57 ± 0.44 auf 13.30 ± 0.96 mg, die Erhaltungsdosis von 2.63 ± 0.18 auf 3.93 ± 0.28 mg an.

VI. TABELLEN

TABELLE I

Intravenöse Vollsättigung
bei dekompensiert

Krbltt.Nr.	Diagnose	Alter	Geschlecht	Gesamt-dosis (mg)
10354/71	Cor arterioscleroticum	68	♀	3.60
20689/70	Cor arterioscleroticum	68	♀	2.40
10426/71	Cor hypertonicum	69	♀	4.80
20767/70	Cor hypertonicum	58	♀	4.60
10565/71	Cor pulmonale	65	♀	4.80
11811/71	Cor arterioscleroticum	68	♂	6.00

Anzahl der Patienten	n	=	6.00
arithmetischer Mittelwert	$\bar{x}$	=	4.20
Standardabweichung	s	=	1.26
Normbereich (2s-Bereich)	$\bar{x} - 2s$	=	1.68
	$\bar{x} + 2s$	=	6.72
Mittlerer Fehler des Mittelwertes	$s_{\bar{x}}$	=	0.51
	$\bar{x} - 2s_{\bar{x}}$	=	3.17
	$\bar{x} + 2s_{\bar{x}}$	=	5.23

mit K-Strophanthin- α
Herzkranken

Zeitdauer bis zum Voll- sättigungseintritt	Dosis /die	Subtox. Voll- wirkdosis	Abklingquote	Erhaltungs- dosis / die
(Tage)	(mg)	(mg)	(%)	(mg)
3	1.20	2.52	36.44	0.90
2	1.20	2.28	40.36	0.90
4	1.20	3.13	30.27	0.90
3	1.20	2.66	34.48	0.90
4	1.20	2.91	31.58	0.90
5	1.20	3.12	35.95	1.10
6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
3.50	1.20	2.77	34.85	0.93
1.05	0.00	0.31	7.75	0.08
1.40	1.20	2.15	19.36	0.77
5.60	1.20	3.39	50.34	1.10
0.43	0.00	0.13	3.16	0.03
2.64	1.20	2.52	28.52	0.87
4.36	1.20	3.02	41.17	1.00

TABELLE II

Symptomatik dekompen
bei intravenöser Vollsä

Krbt.Nr.	Herzfrequenz (Schläge/min)		PQ-Zeit (sec)	
	initial	b. Vollsättigung	initial	b. Vollsättigung
10354/71	63	52	0.16	0.20
20689/70	55	51	0.18	0.24
10426/71	95	81	0.12	0.16
20767/70	71	64	0.16	0.20
10565/71	90	96	0.16	0.20
11811/71	80	72	0.15	0.22
n	=	6.00	6.00	6.00
$\bar{x}$	=	75.67	69.33	0.20
s	= $\pm$	15.54	17.43	0.03
$\bar{x}-2s$	=	44.59	34.47	0.15
$\bar{x}+2s$	=	106.75	104.20	0.26
$s_{\bar{x}}$	= $\pm$	5.34	7.12	0.01
$\bar{x}-2s_{\bar{x}}$	=	62.98	55.11	0.18
$\bar{x}+2s_{\bar{x}}$	=	88.35	83.57	0.22

siehe Tabelle I

siertter Herkrankter
ttigung mit K-Strophanthin-α

Auftreten von Extrasystolen	Subjektive und objektive Symptomatik		
	Übelkeit	Erbrechen	Durchfall
-	+	+	-
+	+	+	-
-	+	+	-
+	-	+	-
-	-	-	-
-	-	-	-
6.0 33.3 %	6.0 50.0 %	6.0 66.6 %	6.0 0.0 %

4.3 % - 77.7 %

11.8% - 88.2%

22.3% -95.7%

0.0%-45.9%

-95%ige Vertrauensgrenzen -

TABELLE III

Perorale Vollsättigung mit
bei dekompensierten

Krbltt.Nr.	Diagnose	Alter	Geschlecht	Gesamtdosis (mg)
12473/70	Cor arterioscleroticum	55	♂	16.00
12977/70	Cor hypertonicum	70	♂	20.00
15173/70	Cor arterioscleroticum et pulmonale	84	♀	16.00
14393/70	Cor hypertonicum	67	♀	8.00
15606/70	Cor hypertonicum	75	♀	20.00
15745/70	Mitralinsuffizienz	68	♂	12.00
15913/70	Myokardinfarkt	80	♂	12.00
16070/70	Mitralinsuffizienz	60	♂	12.00
17461/70	Cor hypertonicum	76	♀	12.00
19693/70	Cor pulmonale	57	♂	8.00
19486/70	Cor arterioscleroticum	82	♂	8.00
11336/70	Cor hypertonicum	55	♀	20.00

n	=	12.00
$\bar{x}$	=	13.67
s	= +	4.66
$\bar{x}-2s$	=	4.35
$\bar{x}+2s$	=	22.98
$s_{\bar{x}}$	= +	1.34
$\bar{x}-2s_{\bar{x}}$	=	10.98
$\bar{x}+2s_{\bar{x}}$	=	16.36

siehe Tabelle I

Berechnungsgrundlage: 100 %ige Resorption

K-Strophanthin- α
Herzkranken

Zeitdauer bis z. Vollsätti- gungseintritt (Tage)	Dosis/die (mg)	Subtox. Vollwirk- dosis (mg)	Abkling- quote (%)	Erhaltungs- dosis/die (mg)
1	4.00	10.31	29.10	3.00
1	4.00	11.00	27.27	3.00
1	4.00	9.61	20.81	2.00
2	4.00	7.87	25.41	2.00
5	4.00	11.00	27.27	3.00
3	4.00	7.72	25.91	2.00
3	4.00	9.37	32.02	3.00
3	4.00	9.71	30.90	3.00
3	4.00	9.00	22.22	2.00
2	4.00	7.86	38.17	3.00
2	4.00	6.88	29.07	2.00
4	5.00	14.20	28.17	4.00
12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
3.33	4.08	9.54	28.03	2.67
1.07	0.29	1.98	4.57	0.65
1.97	3.50	5.59	18.88	1.36
5.48	4.66	13.50	37.18	3.97
0.31	0.08	0.57	1.32	0.19
2.72	3.92	8.40	25.39	2.29
3.95	4.25	10.68	30.67	3.04

TABELLE IV

Subtoxische Symptomatik dekompen

Vollsättigung mit

Krbtlt.Nr.	Herzfrequenz (Schläge/min)		PQ-Zeit (sec)	
	initial	b. Vollsättig.	initial	b. Vollsättigung
12473/70	62	45	0.16	0.20
12977/70	67	75	*	*
15173/70	70	70	0.18	0.22
14393/70	50	56	0.16	0.22
15606/70	88	73	0.16	0.24
15745/70	69	53	0.30	0.44
15913/70	74	68	0.20	0.24
16070/70	102	77	0.16	0.22
17461/70	120	75	*	*
19693/70	94	86	0.14	0.18
19486/70	68	75	0.24	0.28
11336/70	105	80	0.14	0.20
n	=	12.00	12.00	10.00
$\bar{x}$	=	80.75	70.08	0.24
s	= +	20.79	12.07	0.07
$\bar{x}-2s$	=	39.16	45.55	0.10
$\bar{x}+2s$	=	122.34	94.61	0.39
$s_{\bar{x}}$	= +	6.00	3.54	0.02
$\bar{x}-2s_{\bar{x}}$	=	68.74	63.00	0.20
$\bar{x}+2s_{\bar{x}}$	=	92.76	77.16	0.29

siehe Tabelle I

* Patienten hatten eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern

sierter Herzkranker bei peroraler
K-Strophanthin- α

Auftreten von Extrasystolen	Übelkeit	Erbrechen	Durchfall
+	-	-	-
+	-	-	+
-	-	-	-
+	+	-	+
-	+	-	+
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
+	-	+	-
-	-	+	-
-	-	+	-
-	-	-	-
12.00	12.00	12.00	12.00
33.3 %	16.7 %	25.0 %	25.0 %

9.9% - 65.1%

2.1%-48.4%

5.5%-57.2%

5.5%-57.2%

- 95% - Vertrauensgrenzen -

TABELLE V

Perorale Vollsättigung mit K-Strophanthin- α
bei dekompensierten Herzkranken unter Berücksichtigung
des Resorptionsverlustes (70.88 %).

Krbt. Nr.		Subtox. Vollwirkdosis (mg)	Erhaltungsdosis/die (mg)
12473/70		2.99	0.87
12977/70		3.19	0.87
15173/70		2.79	0.58
14393/70		2.28	0.58
15606/70		3.19	0.87
15745/70		2.24	0.58
15913/70		2.72	0.87
16070/70		2.82	0.87
17461/70		2.61	0.58
19693/70		2.28	0.87
19486/70		2.00	0.58
11336/70		4.12	1.16
n =		12.0	12.0
$\bar{x}$ =		2.77	0.77
s = $\pm$		0.51	0.29
$\bar{x}-2s$ =		1.75	0.20
$\bar{x}+2s$ =		3.79	1.35
$s_{\bar{x}}$ = $\pm$		0.15	0.08
$\bar{x}-2s_{\bar{x}}$ =		2.48	0.61
$\bar{x}+2s_{\bar{x}}$ =		3.06	0.94

s. Tabelle I

TABELLE VI

Zunahme der Glykosidtoleranz durch D1- α -Tocopherolacetat (Vitamin E) bei peroraler Vollsättigung dekompensierter Herzkranker mit K-Strophanthin- α

Krbt.Nr.	Vollsättigungsbereich		Steigerung d. subtoxischen Vollwirkdosis von K-Strophanthin- unter D1- α -Tocopherolacetat (300 mg D1- α -Tocopherolacetat per os/die)	
	subtox. Voll- wirkdosis (mg)	Erhaltungs- dosis/die (mg)	subtox. Voll- wirkdosis (mg)	Erhaltungs- dosis (pro die) (mg)
12473/70	10.31	2.00	12.27	4.14
12977/70	11.00	3.00	15.05	4.36
15173/70	9.61	2.00	15.27	4.43
14303/70	7.87	2.00	8.64	2.51
15606/70	11.00	3.00	15.61	4.53
15745/70	7.72	2.00	11.29	3.28
15913/70	9.37	3.00	11.79	3.42
16070/70	9.71	3.00	16.49	4.78
n	=	8.00	8.00	8.00
$\bar{x}$	=	9.57	2.63	3.93
s	= +	1.25	0.52	0.78
$\bar{x}-2s$	=	7.07	1.59	2.37
$\bar{x}+2s$	=	12.08	3.66	5.49
$\frac{s}{\bar{x}}$	= +	0.44	0.18	0.28
$\frac{\bar{x}-2s}{\bar{x}}$	=	8.69	2.26	3.38
$\frac{\bar{x}+2s}{\bar{x}}$	=	10.46	2.99	4.48

s. Tabelle I

VII. ABBILDUNGEN

Verhalten von Herzfrequenz, PQ-Zeit und Körpergewicht bei dekompensierter Mitralsuffizienz unter peroraler, subtoxischer Vollsättigung mit K-Strophanthin-« (Cymar)»

Krk. Blatt Nr. 16370/70

- Herzfrequenz (min)
- Wirkdosis (mg)
- PQ Zeit (sec)
- Körpergewicht (kg)

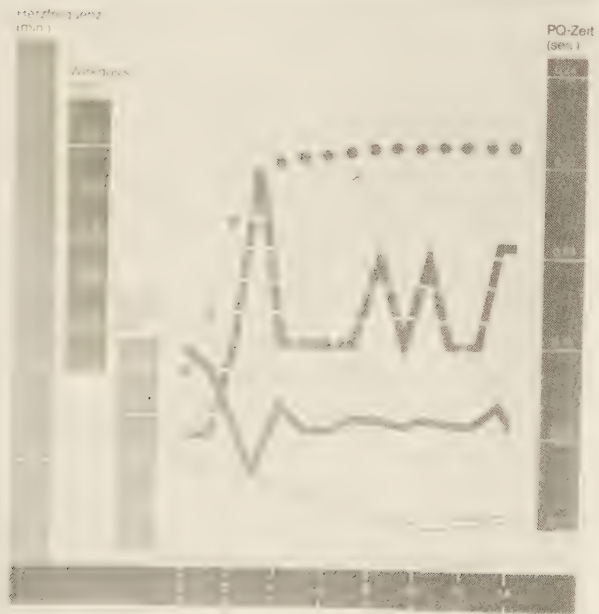


Abb. I

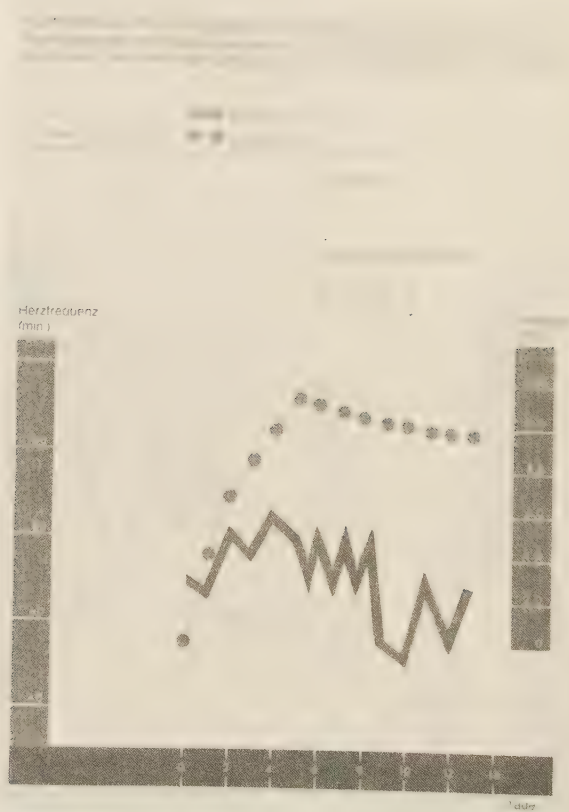


Abb.II

Verhalten von Herzfrequenz, Pulsdefizit, Herzrhythmus und Auftreten gastrointestinaler Symptome bei dekompensierter, essentieller Hypertonie unter peroraler subtoxischer Vollsättigung mit K-Strophanthin- α (Cymarin)

Krk Blatt Nr 17461/70

■ Herzfrequenz (min)

● Wirkdosis (mg)

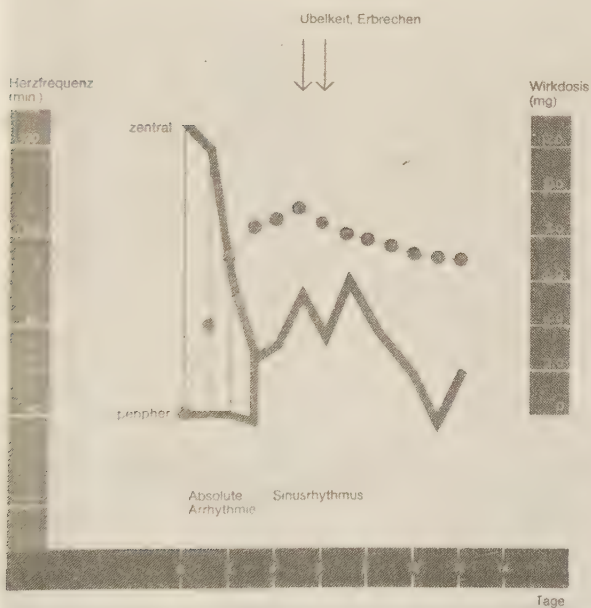


Abb. III

Zunahme der Glykosidtoleranz
durch DL- α -Tocopherolacetat
Vollsatigung mit K-Strophanthin

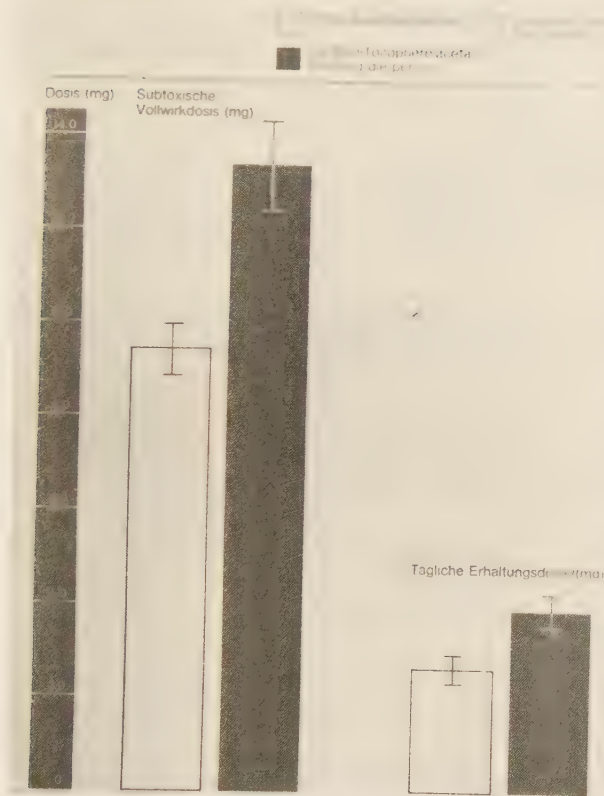


Abb.V

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- AUGSBERGER, A.: Quantitatives zur Therapie mit Herzglykosiden. Die Variabilität von Glykosidbedarf und -toleranz.
Med. Welt 47, 471 (1951)
- AUGSBERGER, A.: Quantitatives zur Therapie mit Digitalisglykosiden. Kumulation und Abklingen der Wirkung.
Klin. Wschr. 32, 945 (1954)
- BELZ, G. G.: Über klinische quantitative Untersuchungen herzwirksamer Glykoside.
Med. Welt 20, 1898 (1969)
- BELZ, G.G.: Zur Abklingquote des K-Strophanthin.
Herz/Kreislauf 5, 251 (1969)
- BLUMBERGER, K.J. : Berechnung der Resorptionsquote von Herzglykosiden. Regensb. Jahrb. f. ärztl. Fortb. 318 (1965)
- BLUMBERGER, K. J.: Die Glykosidtherapie des insuffizienten Herzen. Der Krankenhausarzt 41, 85 (1968)
- BLUMBERGER, K. J.: Behandlung der Herzinsuffizienz mit Glykosiden. Verh. dtsch. Ges. f. Kreisl. Forsch. 26. Tagung. Dr. Steinkopf-Verlag, Darmstadt
- ENGLER, R., P. HOLTZ und H.W. RAUDONAT: Über die Spaltung herzwirksamer Glyoside im Tierkörper.
Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 233, 393 (1958)

- GEESBERGER, W.: Cymarin, ein oral wirksames Strophanthin.
Schweiz. Med. Wschr. 8, 241 (1961)
- GLAESER, J.: Strophanthin-Therapie per os in der ambulanten Praxis.
Ärztl. Praxis 63, 2118 (1966)
- GRAEBNER, R. und K. CREDNER: Die extracardiale Wirkung von Cymarin auf die glatte Muskulatur des Darmes.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 258, 37 (1967)
- GREEFF, K.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Resorption von Strophanthin bei oraler Verabfolgung.
Verh. dtsh. Ges. f. Kreisl. Forsch. 310 (1958)
- GREEFF, K. und R. KNIPPERS: Tierexperimentelle Untersuchungen mit K-Mg-Aspartat.
Arzneim.-Forsch. 14, 1128 (1964)
- GREEFF, K.: Neue pharmakologische Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus der Digitalisglykoside.
Therapiewoche 18, 14, 581 (1968)
- GROBEL, P. und M. MOTTAHEDIN: Klinischer Beitrag zur Frage der oralen Wirksamkeit strophanthinartiger Substanzen am Beispiel des Cymarin.
Therapiewoche 16, 48, 1631 (1966)
- HANDRICK, H.G.: Erfahrungen mit Cymarin in der Praxis.
Med. Klin. 47, 1873 (1966)
- HELWING, H.P., H. HOCHREIN und G. HENNERSDORF: Zur Wirkung von Vitamin E bei Digitalisintoxikation.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 263, 220 (1969)

- HELWING, H.P. und H. HOCHREIN: Die Therapie der Digitalis-intoxikation mit Vitamin E. Vitamine 2 (1970)
- HELWING, H.P., H. HOCHREIN und R. KÜHN: Zunahme der Glykosidtoleranz durch Kalium-Magnesium-Aspartat. Herz/Kreislauf 9, 369 (1970)
- HELWING, H.P., H. HOCHREIN und B. HELWING: Vitamin E in der Behandlung der Digitalis-Intoxikation. Arzneim. Forsch. 21, 335 (1971)
- HENNERSDORF, G., H. HOCHREIN und H.P. HELWING: Der Einfluß von Digitalis in therapeutischen und toxischen Dosen auf den Elektrolytstoffwechsel des suffizienten und insuffizienten isolierten Warmblüterherzens. Z. Kreisla.-Forsch. 58, 876 (1969).
- HILGER, H.H.: Grundzüge der Glykosidtherapie bei Herzmuskelinsuffizienz. Therapiewoche 18, 14, 590 (1968)
- HOCHREIN, H.: Herzinsuffizienz und Myokardstoffwechsel. Arzneim.-Forsch. 14. Editio Cantor, Aulendorf (1965)
- HOCHREIN, H. und Q. ZAQQA: Myokardstoffwechsel, Herzfunktion und Digitaliswirkung unter dem Einfluß D1- α -Tocopherolacetat. Arzneim.-Forsch. 15, 489 (1965)
- HOCHREIN, H.: Neue Gesichtspunkte in der Therapie der Herzinsuffizienz unter Berücksichtigung des Elektrolytstoffwechsels. Ärztl. Fortbild. XVII, 62 (1969)
- HOCHREIN, H.: Experimentelle und klinische Gesichtspunkte zur Digitaliswirkung. Münch. Med. Wschr. 111, 1294 (1969)

- HOCHREIN, H. und H.P. HELWING: Klinische und experimentelle Befunde über einen kardialen Vitamin-E-Effekt. In Kress, Blum: Vitamine A, E und K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1969)
- HOCHREIN, H., H.P. HELWING, G. HENNERSDORF, K. KRÄMER und J. KULT: Erregungsstörungen und myokardialer Elektrolytstoffwechsel. Verh. dtsh. Ges. f. Kreisl.-Forsch. 35, 207 (1969)
- KEWITZ, H.: Grundlagen der Behandlung mit Herzglykosiden in der Praxis. Die Berliner Ärztekammer 7,5, 158 (1970)
- KLOTH, W. und R. DEMERS: Orale Therapie der Herzinsuffizienz mit Cymarin (Alvonol MR). Deutsches Med. Journal 9, 264 (1967)
- KÖNIG, E. und A. OHLY: Quantitative Eigenschaften eines neuen Herzglykosids. Med. Klin. 65, 7 (1970)
- KRÄMER, K.D. und H. HOCHREIN: Bestimmung der Resorptions- und Abklingquote, sowie der Vollwirk- und Erhaltungsdosis von β -Methyl-Digoxin bei dekompensierten Herzkranken (In Vorbereitung).
- KRÜGER, G.A.W.: Behandlung der Herzinsuffizienz und Prophylaxe des Herzinfarktes mit Cymarin. Therapiewoche 19, 51, 2513 (1969)
- LAMPE, K.: Ein Beitrag zur oralen Strophanthin-Therapie. Med. Welt 19, 1596 (1968)

- LINGNER, K., K. IRSCHMER, W. KÜSSNER, R. HOTOVY und J. GILLIŠEN: Enterale und parenterale Wirksamkeiten von Derivaten der Herzglykoside. Arzneim.-Forsch. 2, 142 (1963)
- LÜLLMANN, H. und R. WEBER: Über die Wirkung von Phenytoin auf Digitalis-bedingte Arrhythmien. Ärztl. Forschung 22, 2, 49 (1968)
- MATTHEY, H.G.: Klinische Erfahrungen mit oraler Strophanthin-therapie. Ärztl. Praxis 51, 1938 (1967)
- MOERMAN, E.: Distribution, Excretion and Metabolism of Cymarin in the Rat. Arch. int. Pharmacodyn 156, 2 (1965)
- MÖLLENEY, W.: Die Behandlung der Herzinsuffizienz in der Landpraxis mit Theo-Alvonol. Der Landarzt 11, 523 (1969)
- NIEDERHOFF, H.: Beitrag zur Berechnung der Abklingquote herzwirksamer Glykoside. Z. f. Kreisl.-Forsch. 54, 6, 537 (1965)
- NUSSER, E. und R. EBERL: Vergleichende Untersuchungen zur Wirksamkeit von Strophanthin und Cymarin bei Patienten mit vorwiegender Linksherz-insuffizienz. Med. Klin. 52, 2072 (1964)
- OHLENSCHLÄGER, G.: Behandlung von Herzinsuffizienzen mit K-Strophanthin- α Ärztliche Praxis 41, 1967 (1968)

- RUSSY, W.: Epikritische Betrachtung zur Langzeitbehandlung der Herzinsuffizienz mit Cymarin (Alvonol MR). Der Landarzt 33, 1634 (1967)
- SCHWARZBACH, W. und N. HERMSTEIN: Ergebnisse der klinischen Prüfung eines enteral resorbierbaren Strophanthins. Med. Klin. 1, 15 (1967)
- STORZ, H.: Die Wirkungsdauer von Strophanthin K Med. Welt, 12, 605 (1964)
- STORZ, H.: Die Wirkung von Strophanthin und Digitoxin auf die Aktionsphasen des insuffizienten Herzens. Med. Welt 7, 327 (1965)
- STORZ, H.: Über die quantitative Wirksamkeit von K-Strophanthin- α (Cymarin) bei intravenöser und oraler Applikation. Dtsch. Med. Wschr. 221, 1166 (1969)
- VOGEL, G. und E. KLUGE: Vergleichende Untersuchungen zur diuretischen Aktivität verschiedener herzwirksamer Steroide. Arzneimittel.-Forsch. 11, 848 (1961)

IX. LEBENS LAUF

Am 22. 12. 1938 wurde ich als Sohn des Aga Ghabussi und seiner Frau Motabar, geb. Ghutschkaanie, in der Provinz Azarbadjan (Khoj), Iran, geboren.

Mit 7 Jahren kam ich in die Volksschule, ab 1954 besuchte ich die Ober-Realschule Alborz in Teheran. Dort absolvierte ich 1957 mein Abitur.

Im Sommer 1958 immatrikulierte ich mich für das Fach Medizin an der Universität Würzburg. Im Oktober 1959 legte ich das Vorphysikum, April 1962 das Physikum und im Dezember 1965 die ärztliche Prüfung an der Julius-Maximilian -Universität Würzburg ab.

Nachdem ich meine Medizinalassistentenzeit im Städtischen Krankenhaus Schweinfurt, Blutspendedienst des Bayrischen Roten Kreuzes, Würzburg, Medizinische Universitätsklinik Würzburg sowie in der Universitätsfrauenklinik Würzburg abgeleistet hatte, war ich ein Jahr an der Medizinischen Universitäts -klinik Würzburg als wissenschaftlicher Assistent tätig.

Im November 1969 bin ich auf eigenen Wunsch zur weiteren Facharztausbildung nach Berlin gegangen und bin nun im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus, III. Medizinische Klinik, als Stationsarzt tätig.

Herrn Professor Dr. med. H. Hochrein danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas, die Anregungen, die sorgfältige Unterstützung und die kritische Beratung bei der Bearbeitung des Themas.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin
- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

